

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

898
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René TAYAC

Interne des Hôpitaux de Reims

Né le 20 Septembre 1929, à VEZELS-ROUSSY (Cantal)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES INFECTIONS A CANDIDA ALBICANS
DU PREMIER AGE

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI*

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

René T A Y A C

Interne des Hôpitaux de Reims

né le 20 septembre 1929 à Vezels-Roussy (Cantal)

--

Présentée et soutenue publiquement
le



--

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES INFECTIONS A CANDIDA ALBICANS
DU PREMIER AGE

--

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

--

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1958.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCCQ, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZEL OT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app.à l'Education phys. } et aux Sports }	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
	{ Hôtel-Dieu
	{ Salpêtrière
Clinique Chir.	{ Cochin
	{ Beaujon
	MENEGAUX
	MOULONGUET
	QUENU
	SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop. }	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop. }	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET
Clinique des Maladies mentales et } de l'encéphale }	DELAY

MM.

Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	{ BARIETY
Cliniques Médicales	{ JUSTIN-BESANÇON
	{ MOREAU
	{ de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique Médicale Propédeutique	{ PASTEUR VALLERY-
	{ RADOT
	{ LANTUEJOUL
Cliniques Obstétricales	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique Ière Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd.Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path.expérimentale et comparée	LENEGRE
Path.Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut.générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N..
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie Médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II. PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie { CABROL
DEBEYRE
DELMAS
OLIVIER G.
Melle GAU-
THIER V.
Ana.Path. { BUSSER
GOUYGOU
Bactério) { CHRISTOL
logie) { NEVOT
Biol.Méd. { BOURLIERE
Chimie Méd. { ETTORI
{ POLONOVSKI J.
Dermato-syph. DUPERRAT
Embryologie TUCHMANN
Histologie { COUJARD
{ N.
Hydrologie { CORNET
Hygiène { BOYER
{ DEPARIS
Mal.infect. BASTIN
Médecine) { DEROBERT
légale et { GAULTIER
du Trav.) { HADENGUE
Neurochir. DAVID
Neurologie LHERMITTE
{ GRASSET
{ LE LORIER
Obstétrique LEPAGE
{ MERGER
{ MORIN
{ RAVINA
{ ROBEY
Ophtal-) { BREGEAT
mologie) { DESVIGNES
Orthopédie JUDET
Oto-rhino) { AUBRI
laryngol.) { MADURO
Parasito. BRUMPT
Parasito col. CHABAUD
{ ABOULKER
Path.chir. { BARCAT
BAUMANN
{ CAUCHOIX

MM.

{ DUBOST
{ FAUREL
{ FLABEAU
{ GERMAIN
Pat.chir. { GOSSET
LAURENCE
LORTAT-JACOB
OLIVIER (Cl.)
POILLEUX
THOMERET
{ VERNE (J.M.)
Pat.expéri- { MAURICE
ment. { LOEPER
{ BOUVIER
{ BOUDIN
{ BRICAIRE
{ BRISSAUD
{ CASTAIGNE
{ CONTE
{ DEROT
Path.Méd. { DOMART
{ LAMOTTE
{ LAROCHE
{ MACREZ
{ MILLIEZ
{ PEQUIGNOT
{ PERRAULT
{ RAMBERT
{ ROYER
{ THIEFFRY
{ TURIAT
{ WOLFROMM
{ POLONOVSKI Cl.
Pédiatrie { MOZZICONACCI
{ JOSEPH
Pharmacol. Melle LEVY
{ BARGETON
Physiol. { DEJOURS
{ PARROT
Physique } { DJOURNO
Médicale } { GOUGEROT
Pneumo-phtis. KREIS
Psychiatrie { BARUK
{ PICHOT

	MM.
Psych.infant.N...	
Rhumatologie.....	DELBARRE
Stomato.....	{ CHAPUT Mme
	{ CERNEA

	MM.
Urologie.....	KUSS
Thérapeut.....	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

	MM.
Clin.Chir.....	{ AMELINE
	{ HUGUIER
	{ LEGER
	{ PADOVANI
	{ ROUX
Clinique) {	ECALLE
obstét.) {	MAYER
Clin.opht.	OFFRET

	MM.
Urologie.....	N...
Clinique Mé	{ DREYFUS
	{ HAGUENAU
	{ KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté	M. MOREL
Secrétaire-Adjoint	Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef	Dr HAHN
Conservateur	Melle GOICHON
	{ Melles DUMATTRE
	{ LE NOIR
Bibliothécaires	LAURENT
	QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs et
 qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A mes Parents,

En témoignage de ma profonde
affection.

A ma Femme,

A mon Fils,

A toute ma Famille,

A mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE,
Professeur de Pédiatrie Sociale à
la Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la prési-
dence de cette thèse,

En hommage de respectueuse re-
connaissance.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INFECTIONS
A CANDIDA ALBICANS DU PREMIER AGE

-:-

INTRODUCTION

Les infections par mycoses, et plus particulièrement par la variété *Candida albicans*, paraissent actuellement en pleine recrudescence. Longtemps, ce type d'atteintes par des levures pathogènes a été surtout décrit en dermatologie, chez l'adulte. Mais ces derniers temps, ce sont des formes extrêmement sévères, non plus seulement superficielles, cutanéomuqueuses, mais aussi viscérales, pulmonaires en particulier, généralisées, septicémiques, qui ont été rapportées.

Notre attention a été surtout attirée par les formes de mycoses graves signalées chez le nouveau-né. On peut en effet se demander comment, dans les premiers jours de la vie, une infection mycélienne peut être contractée. Or, nous nous trouvons assez souvent devant des cas infantiles concernant des prématurés. Fallait-il incriminer une moindre résistance à l'infection bien connue chez le prématuré peut-être par suite, entre autres facteurs favorisants, d'une insuffisance d'anticorps, de gamma-globulines ?

Un autre problème étiopathogénique nous est posé avec les cas de vaginites mycosiques maternelles, susceptibles, au passage, d'infecter le nouveau-né.

Il existe donc un ensemble de questions de la plus haute importance en pathologie néonatale et infantile, tant du point de vue dogmatique que du point de vue pratique. Du point de vue dogmatique : comment ces levures, autrefois assez rarement trouvées à l'origine des accidents infectieux de la première enfance, ont-elles atteint un tel degré de fréquence et de développement ? Faut-il incriminer, comme bien des auteurs l'ont fait, le rôle favorisant des traitements antibiotiques, qui, en stérilisant la flore microbienne pathogène, mais aussi saprophyte et utile, laissent le champ libre à cette prolifération des levures ? du point de vue pratique : les accidents provoqués par les mycoses chez le nouveau-né sont d'une extrême gravité, et la mortalité néonatale ainsi provoquée est élevée. Il faut donc tout mettre en oeuvre pour traiter précocement ce type d'infection, voire même, pour la prévenir si les circonstances périnatales et maternelles risquent de le favoriser ; présence d'une infection mycosique chez la mère, en particulier au niveau des voies génitales, nécessité pour le nouveau-né d'un traitement antibiotique. Nous disposons actuellement de substances antimycosiques actives, aussi bien dans un but curatif, que dans un but préventif, Il faut donc penser à s'en servir, et s'en servir efficacement.

o

Telles sont les réflexions qui nous sont venues à l'esprit à la lecture de la littérature médicale mondiale de ces dernières années, consacrée aux mycoses du premier âge. Telles sont aussi les données qui ont été le point de départ du présent travail.

Celui-ci, après un rapide rappel mycologi-

que, comportera une étude clinique, montrant les diverses formes anatomopathologiques et évolutives des mycoses du nouveau-né, formes superficielles et formes profondes, formes généralisées et formes localisées ;

- une étude pathogénique ensuite, la notion de prématurité, le point de départ de l'infection à partir des voies génitales maternelles ; enfin, le rôle favorisant du traitement antibiotique, lorsque celui-ci figure dans les anamnétiques ;

- une étude thérapeutique enfin, les fungicides actifs pouvant avoir une influence heureuse sur l'infection établie, mais aussi, un pouvoir de prévention, lorsque les circonstances citées plus haut à propos de l'étiopathogénie peuvent faire redouter l'apparition de l'infection mycosique.

- II -

--

ETUDE MYCOLOGIQUE

--

Il existe différentes espèces de *Candida* susceptibles d'être pathogènes; mais aussi, les champignons du genre *Candida* sont souvent saprophytes. Pour que la souche de *Candida* isolée dans un prélèvement pathologique puisse être rendue responsable des manifestations cliniques observées, il faut, à l'examen de laboratoire, considérer selon DROUHET trois éléments :

le lieu du prélèvement, qui peut être le sang, l'urine, le liquide céphalo-rachidien ou tout foyer inflammatoire clos : la présence, à l'un de ces niveaux, des *Candida*, indépendamment de leur espèce et de leur nombre, a une valeur pathologique certaine. Sur les muqueuses et sur les téguments, par contre les *Candida* peuvent exister à l'état saprophyte. Pour leur attribuer une valeur pathologique, il est indispensable de tenir compte de l'espèce isolée, et, surtout, de l'abondance des éléments fongiques.

Le second élément est le nombre de *Candida* isolés des lésions. Car l'existence d'une façon exclusive ou prédominante d'un grand nombre de *Candida* dans les lésions prend, en général, une signification pathologique quelque soient : et le lieu de prélèvement, et l'espèce isolée. Une certaine réserve sera cependant faite en présence des *Candida* dans l'expectoration.

Troisième élément, enfin, l'espèce de *Candida*. L'isolement de *Candida albicans* dans les lésions cutanées a une valeur pathologique certaine, du fait que cette espèce est la seule du genre *Candida* qui ne se trouve pas à l'état saprophyte sur les téguments, mais seulement sur les muqueuses.

Et toujours selon DROUHET, certaines modifications apportées aux méthodes et aux techniques d'étude des caractères morphologiques et physiologiques des *Candida* permettent actuellement une identification plus rapide des espèces isolées de prélèvements pathologiques.

Cet auteur a isolé *Candida* dans 269 cas de mycose, dont 156 fois il s'agissait de *Candida albicans*, dont le rôle pathogène a pu être établi sans discussion. Il existe des *Candida* autres que *Candida albicans*, qui ont été autrefois considérés comme étant non pathogènes, et qui cependant produisent dans certaines conditions des manifestations pathologiques. Nos connaissances à cet égard ne cessent de se modifier. C'est ainsi que la "langue noire" était considérée autrefois comme une manifestation fongique due à un *Candida* particulier, *Candida "linguae pilosae"* ; actuellement on en a isolé plusieurs espèces de *Candida*.

Lorsqu'on considère de près l'étiologie et la pathogénie des infections à *Candida*, on voit qu'interviennent, pour y jouer des rôles importants, des facteurs tels que :

la maladie primaire,
les facteurs endocriniens présents,
l'interventions des antibiotiques.

En effet, on admet de plus en plus actuellement que les antibiotiques antibactériens favorisent la pullulation des *Candida* sur les muqueuses, et sont responsables de la fréquence et de la gravité des manifestations pathologiques observées. C'est ainsi qu'actuellement, sur 100 cas de muguet, 79 surviennent après un traitement antibiotique, alors que les formes cutanées des mycoses sont plus rarement (20% des cas seulement) secondaires à l'antibiothérapie.

Pour NEZELOF et SARRUT, plus que la virulence intrinsèque du *Candida*, c'est sa grande diffusion qui paraît nocive.

o

La recherche des levures dans les prélèvements pathologiques, de gorge, de selles, d'urines, de pus d'abcès, de sang, permet au laboratoire de préciser s'il s'agit d'une mycose généralisée ou localisée. Les produits pathologiques sont ensemencés sur le milieu de SABOURAUD additionné au moment de l'emploi de 50 U.O de pénicilline et de 100 microgr. de streptomycine par centimètre cube de milieu, afin d'éviter le développement des bactéries. Pour les selles, on ajoute 0,1 mg d'auréomycine par centimètre cube de milieu. L'ensemencement est fait par étalement à la surface de la gélose du contenu de l'écouvillon pour les prélèvements de gorge, du contenu d'une anse de platine pour les matières fécales, et de 11 gouttes de sédiment pour les urines. Quatre tubes sont ensemencés pour chaque prélèvement.

L'hémoculture est faite sur le milieu liquide de SABOURAUD avec 2 cm³ de sang pour 8 cm³ de milieu.

Au service de Mycologie de l'Institut Pasteur on utilise, pour identifier les Candida, des méthodes et techniques qui en fait sont souvent inutiles. Pour obtenir les chlamydo-pores caractéristiques de Candida albicans, le milieu gélosé pomme de terre-carotte ou le milieu au riz suffit et dispense de chercher les autres caractères de détermination. Lorsqu'on identifie les Geotrichum, les caractères morphologiques de la levure suffisent à faire porter le diagnostic du genre.

Indiquons enfin, pour en terminer avec les renseignements fournis par le laboratoire, que chez des enfants ayant succombé à une infection mycosique, le diagnostic se fait post mortem d'après l'examen histologique des lésions. Chez des prématurés observés par LARROCHE, et ayant succombé à une moniliase pulmonaire, on devait trouver sur les coupes de poumon les espaces aériens, alvéolaires et bronchiques, envahis de façon massive par de véritables amas de leucocytes, de mono et polynucléés plus ou moins altérés ainsi que par de nombreux germes. A un faible grossissement, la préparation colorée par le liquide de Gram offrait de multiples amas bleu intense sur un fond très congestif, à un grossissement plus fort, on est frappé par la présence de quelques cocci Gram positif et de volumineux amas mycéliens groupés en pelotons plus ou moins denses, formés de bâtonnets longs ou trapus et de spores. Une coloration par la méthode de Hotchkiss-Mac Manus révèle ces éléments Hotchkiss positif.

Dans un autre cas de LARROCHE, les coupes

pulmonaires présentaient au niveau de l'épithélium bronchique, des plages de destruction par grosse infiltration mononucléaire.

Une coloration par le liquide de Gram ou selon la technique de Hotchkiss Mac Manus révèle une participation mycosique énorme se traduisant par la présence d'amas de bâtonnets associés à des spores obstruant les espaces aériens, ou isolés, paraissant s'insinuer dans l'épithélium des bronches, paraissant ailleurs, traverser la lumière de petits capillaires : donc broncho-pneumonie à muquet.

Dans un dernier cas enfin, les cavités bronchiques correspondant à des territoires congestifs étaient envahies de coulées leucocytaires, de grandes cellules épithéliales desquamées et de squames cornées. La coloration par le liquide de Gram révèle une invasion massive par des filaments mycéliens et des spores, éléments Hotchkiss positif à la coloration par leuco-fuchsine selon la technique de Hotchkiss-Mac Manus.

-III-

ETUDE CLINIQUE

--:-

On peut distinguer, dans les formes anatomo cliniques des mycoses observées chez le nouveau-né, des classifications diverses, soit formes superficielles, cutané-muqueuses et formes profondes, viscérales, soit encore formes localisées, pulmonaires, digestives, rénales, et formes généralisées, septicémiques.

Ce que l'on a appelé "le muguet du nourrisson" correspond à l'infestation par le *Candida* donnant lieu à des manifestations locales bucco-pharyngées. Ce sont des formes superficielles, localisées aux bordures épithéliales des muqueuses, et croissant en surface, comme cela se produit d'ailleurs également au niveau de la muqueuse bronchique ou intestinale, ou encore, chez la femme, au niveau de la muqueuse vulvo-vaginale.

Des abcès sous-cutanés relèvent également de ces formes superficielles, mais sont attribués à la diffusion sanguine de la levure pathogène. DEBRIE et LELONG, à propos d'une vingtaine d'observations personnelles, montrent que la forme d'infection superficielle intéresse les muqueuses digestives et respiratoires, alors que les infections viscérales graves se propagent par voie hémotogène. Les moniliases généralisées peuvent être soupçonnées lorsqu'on constate la présence de levures dans les urines. Elles peu-

vent également dans certains cas être décelées par les hémocultures. Mais le plus souvent, la septicémie est révélée par le développement de localisations métastatiques au niveau des différents viscères. On assiste alors, parmi les principales localisations mycosiques, à des méningites, à des endocardites, les abcès sous-cutanés relevant sans doute du même mécanisme de diffusion par voie sanguine. Les lésions histologiques viscérales se présentent sous la forme de granulomes inflammatoires riches en éléments lévuriformes et en filaments mycéliens.

Les déterminations pulmonaires chez le nouveau-né, et en particulier chez le prématuré, sont particulièrement importantes par leur relative fréquence, et par la gravité du pronostic. LARROCHE a rapporté récemment trois cas de moniliase pulmonaire du prématuré, et cette étiologie a été établie par l'étude systématique des poumons des prématurés et des nouveau-nés décédés précocément de bronchopneumonie massive et diffuse : celle-ci étant provoquée par des *Candida*. Les lésions intenses observées permettent de croire qu'une infection pulmonaire à muguet peut être très grave et doit être tenue en considération dans les cas de mort des prématurés.

La détermination pulmonaire des mycoses était jusqu'ici surtout connue chez l'adulte. Chez l'enfant, DEBRE, LELONG, LAMY avaient surtout décrit des moniliasés généralisées ou avec atteinte élective des méninges, de l'arbre urinaire, de la peau. Dans une étude des infections à *Candida* chez le nourrisson, DEBRE, en 1955 avait cité des localisations pulmonaires. Dans un cas, les lésions pulmonaires, vérifiées histologiquement étaient isolées, sous forme de granulome inflammatoire

et d'abondants éléments mycéliens. Dans un autre cas, la mycose était rénale, mais avec quelques rares levures dans les lumières bronchiques et dans quelques alvéoles pulmonaires. LEDERER, en 1949, avait rapporté les résultats d'une série d'autopsies faites chez des enfants de moins d'un an. Il trouva en particulier des lésions de type broncho-pneumonique avec présence de parasites dans l'exsudat alvéolaire. Dans un de ces cas existait un empyème dans les culs de sac pleuraux avec association de germes et de mycélium.

MONEGIER DE SORBIER, en 1951, collectionnant les cas publiés ne trouve qu'un cas de moniliase pulmonaire. Le petit malade de GAUSEWITZ, décédé à 10 ans, présentait des lésions mycosiques au niveau des reins, du myocarde, de la thyroïde et des poumons. BROZ en 1953 avait décrit chez un nouveau né une atteinte de moniliase du coeur et des poumons. CHMIELEWSKA en 1953 également, a décrit une moniliase pulmonaire chez un nouveau-né de deux semaines.

Les trois observations de LARROCHE sont particulièrement intéressantes, d'une part, parce qu'elles concernent des prématurés, avec notion de mycose maternelle dans deux cas probables, d'autre part, parce que les lésions se confinaient au parenchyme pulmonaire, donnant un aspect de broncho-pneumonie massive avec nombreux spores et filaments mycéliens.

Résumons brièvement ces trois cas :

Un enfant naît au terme de 6 mois, pèse 1015 g. d'une IIIe pare sans passé pathologique, mais accusant cependant une leucorrhée depuis ses premières règles. Six jours avant l'accouchement, cette femme avait vu son médecin pour "fissuration de la poche des eaux". Elle entre dans le service avec une dilatation du col

à 2 fr ; la poche des eaux est rompue et le liquide amniotique est louche. L'enfant crie dès la naissance, est mis en incubateur, sa température centrale ne dépasse pas 35° malgré tout. Malgré un traitement très complexe de la prématurité, l'enfant décède cinq jours plus tard. Un prélèvement de pus oculaire avait été fait. La vérification nécropsique, trois heures après le décès, révéla au niveau des poumons de grosses altérations histologiques à type d'alvéolite leucocytaire, parfois suppurée. La coloration au Gram montra la présence de filaments mycéliens et de spores, Hotchkiss positif.

Le second cas concerne un prématuré de six mois pesant 1040 g, jumeau d'un autre enfant qui décède aussitôt. Après une évolution perturbée, l'enfant devait succomber à l'âge de 18 jours. Histologiquement, les poumons présentaient un aspect de bronchopneumonie massive confluyente avec association microbienne et mycosique. Dans les antécédents maternels, on devait relever une tuberculose rénale ayant entraîné une néphrectomie droite, lors d'une précédente grossesse, trois ans auparavant. Ici encore, dans les coupes pulmonaires, on devait identifier de volumineux amas mycéliens groupés en pelotons plus ou moins denses, formés de bâtonnets longs ou trapus ou de spores, Hotchkiss positif. Les autres organes examinés étaient normaux.

Dans un troisième cas enfin, l'enfant naît à sept mois pesant 1020 g. deux autres enfants nés avant lui pesaient 1580 et 1440 g et décédèrent 24 et 36 heures après la naissance respectivement, quelques années avant le malade qui nous occupe. 48 heures après la naissance, marquées déjà de respiration irrégulière, de trépidations des membres inférieurs, de la pré-

sence d'un hématome fessier assez étendu, l'enfant paraît avoir de l'obstruction bronchique, il est raide, présente de nombreuses pauses respiratoires. Cependant ni à la poire, ni au Kreiselman on ne retire de sécrétions des voies supérieures hautes. Une ponction lombaire donne un liquide marron jaune, peu abondant (1 cc.) L'enfant à la suite d'un gavage se cyanose, a de longues pauses respiratoires, et décède à l'âge de quatre jours. La vérification montre la présence d'un petit caillot de sang contre le bulbe, du sang liquide dans la fosse postérieure du crâne, des vaisseaux méningés très dilatés. Histologiquement les poumons, très irrégulièrement dépliés, sont le siège d'une alvéolite hémorragique ou leucocytaire selon les endroits, une obstruction de nombreuses lumières bronchiques par des cellules épithéliales et une substance granuleuse paraissant correspondre au liquide amniotique. L'épithélium bronchique est détruit par places, avec grosse infiltration mononucléaire du parenchyme, environnant. La coloration au Gram, au Hotchkiss-Mac Manus, permet d'affirmer l'énorme participation mycosique, amas de bâtonnets associés à des spores, obstruant les espaces aériens ou isolés, s'insinuant dans l'épithélium des bronches, paraissant, ailleurs traverser la lumière de petits capillaires. Le poumon droit surtout est intensément atteint : le diagnostic anatomopathologique est donc broncho-pneumonie massive à muguet; les autres organes sont indemnes de telles lésions. Donc voilà trois exemples caractéristiques d'une broncho-pneumonie mycélienne massive et diffuse, intervenant très vraisemblablement dans le décès de ces petits prématurés. Dans un des cas, la mycose pulmonaire s'associait à une hémorragie cérébro-méningée, dans les deux autres cas elle est demeurée isolée.

La survie de ces prématurés de très faible poids était improbable, mais l'infection pulmonaire à muguet était, à elle seule, facteur de très sombre pronostic dont il faut savoir tenir compte, en thérapeutique comme en prophylaxie, en pathologie néonatale.

Ces mycoses du nouveau-né posent de très intéressants problèmes d'étiologie et de pathologie, que nous nous proposons d'étudier dans les pages qui vont suivre.

ETUDE PATHOGENIQUE

-:-

Les observations publiées à ce jour de mycoses néonatales font poser d'emblée la question : quelle a été la source de contamination de ces enfants ? La précocité d'apparition des manifestations infectieuses exclut d'emblée l'idée d'une contamination par le milieu hospitalier, le personnel soignant. Dans d'autres cas, l'infection à *Candida* a été plus tardive. Il nous semble que trois circonstances étiologiques doivent être envisagées : la notion d'une mycose maternelle, l'enfant étant contaminé lors de son passage dans la filière génitale ; la notion de prématurité, qui favorise certainement le développement de la mycose comme de toute autre infection ; la notion enfin, dans certains cas, du rôle favorisant d'un traitement antibiotique instauré pour lutter, préventivement ou curativement, contre une infection présente ou redoutée, en particulier chez le prématuré, dont, en outre, les mesures de défense organique anti-infectieuses sont faibles ; deux facteurs se trouveraient ainsi associés.

o

1 - La mycose vaginale maternelle

Dans un certain nombre de cas d'infection fungique néonatale, le muguet génital maternel a pu être mis en cause. Pour que cette

étiologie puisse être affirmée, il faut du côté du nouveau-né que les manifestations de l'infection à levures soient très précoces ; ce qui fut le cas chez deux nouveau-nés dont l'observation a été rapportée par LARROCHE, le décès survenant trois et quatre jours respectivement après la naissance. Dans un de ces deux cas, en outre, il existait chez la mère une leucorrhée de longue date, et une rupture prématurée de la poche des eaux.

Selon les travaux de ANDERSON, de CARTER, de RAURANO, le Candida peut, au niveau du tractus génital de la femme, garder un aspect saprophyte et ne pas donner lieu à une vulvovaginite cliniquement et anatomiquement décelable. Le germe n'en est pas moins présent, et sans doute susceptible d'envahir les voies respiratoires hautes de l'enfant lors de son passage dans la filière maternelle. Certains auteurs ont assisté sur l'énorme fréquence de la présence du Candida chez la femme enceinte, fréquence estimée à 45 %. On peut donc admettre que les levures qui se trouvent dans le tractus génital maternel sont inhalées au passage par le fœtus. LARROCHE dit avoir trouvé dans les poumons de prématurés quelques spores isolées n'ayant pas encore envahi le parenchyme pulmonaire ni donné lieu à des lésions étendues.

On admet donc que le Candida albicans étant fréquent au niveau du tractus génital maternel, doit exister fréquemment également chez le nouveau-né ; mais il n'y déterminera des lésions graves, un tableau clinique accentué, que dans certaines circonstances qui seront étudiées plus loin. Les mycoses vaginales nous disent GRASSET, SENEZE et GAUTHIER sont connues depuis longtemps. L'étude clinique montre que bien souvent le diagnostic peut

en être soupçonné sur la simple constatation des signes fonctionnels et sur des caractères de la leucorrhée. Mais l'aspect particulier des mycoses de la gestation mérite d'être retenu par l'intensité des manifestations, par son caractère rebelle. La mycose vaginale peut s'associer à une infestation vésicale ou intestinale. La culture sur milieu de Sabouraud permet seule d'affirmer l'existence d'une mycose vaginale, le laboratoire précisera l'existence de germes associés, dont la présence et l'abondance conditionnent le pronostic. L'état gravidique, en particulier à partir du cinquième mois, favorise certainement la mycose vaginale.

LUTZ insiste sur la très grande fréquence des champignons et en particulier *C. albicans* au niveau des muqueuses vaginales, les levures s'associant souvent aux *Trichomonas*. BRET & COUPE viennent de faire des rapports entre vaginites mycosiques et mycoses néonatales une étude très étendue, venant après un travail fait dans le même esprit sur la transmission materno-foetale de la staphylococcie. Cette fois l'étude porte sur 300 mères et leurs enfants, avec prélèvement au niveau des culs-de-sac et de la muqueuse vaginale au moment de l'accouchement, et même à l'entrée dans le service, afin d'exclure d'éventuelles contaminations hospitalières. Les prélèvements ont été faits chez le nouveau-né à la naissance et six heures après, au niveau des fosses nasales et de la cavité buccale, puis 24 et 96 heures après la naissance, dans la cavité buccale, les fosses nasales, les selles, les urines. Cette méthode a été appliquée à 200 nouveau-nés, puis dans 100 cas, ces mêmes prélèvements ont été encore répétés à la sortie de la Maternité, soit 10-25 jours après la naissance.

L'ensemencement sur gélose ordinaire avec repiquage sur milieu de Sabouraud et sur milieu P C B de l'Institut Pasteur ou la culture directe sur milieu de Sabouraud avec repiquage sur P C B ont donné les mêmes proportions de réponses positives; 16 à 17 % des nouveau-nés étaient porteurs de levures. Chez la femme, le *Candida albicans* a été trouvé au moment de l'accouchement dans 59 cas sur 300 soit 20 %. Entre l'admission de la femme dans le service, et sa sortie de la Maternité, aucun cas de contamination n'a été observé. Ainsi, à la naissance 49 enfants sur 301 (16,3 %) étaient porteurs de *Candida albicans* au niveau des fosses nasales et de la cavité buccale. Dans plus de la moitié des cas, les levures coexistaient avec du staphylocoque et des germes gram-négatif. LARROCHE cite le cas d'une femme atteinte de vaginite à *C. albicans* dont les deux jumeaux étaient contaminés.

Sur les 59 femmes porteuses de *Candida albicans*, 48 (83 %) ont contaminé leur enfant à la naissance. Cependant dans 11 cas de mycose génitale maternelle, l'enfant n'a pas été contaminé (17 %) lors de l'accouchement qui fut généralement rapide, avec une phase d'expulsion accélérée et une rupture de la poche des eaux, tardive. Il est hors de doute que la période d'expulsion est la grande responsable de la contamination foetale, lorsque l'enfant passe plus ou moins lentement dans la filière pelvienne infectée ; c'est ainsi que six femmes atteintes de mycose vaginale ayant subi une césarienne, n'ont pas contaminé leurs enfants.

Une femme dont les voies génitales sont indemnes de levures n'a jamais mis au monde un enfant porteur de mycose. Il est donc certain

que la mycose maternelle est la source essentielle de la contamination néonatale, soit pendant le travail, l'enfant aspirant le liquide amniotique infecté par les germes vaginaux ayant subi une ascension, en particulier lorsque les membranes ont été rompues précocément ; mais surtout par aspiration, ou même déglutition, des mucosités vaginales lorsque le fœtus traverse la filière pelvienne. Cette hypothèse paraît bien confirmée, entre autres faits d'observation, par le cas de LARROCHE concernant une femme enceinte très surveillée cytologiquement par suite d'une lésion cervicale, histologiquement un carcinome in situ. (classe IV de PAPANICOLAOU); chez le nouveau-né, un prélèvement fait au niveau de la cavité buccale a fait retrouver ces mêmes éléments cellulaires épithéliaux anormaux caractérisés chez la mère.

Mais que devient l'invasion de levures constatée à la naissance ? S'ensuit-il toujours une infection clinique ? La réponse est largement négative. En effet, sur 32 prélèvements rhino-buccaux positifs effectués chez le nouveau-né, LARROCHE constate une négativation au quatrième jour dans 24 de ces cas, pour la première série de 200 cas, et sur 17 prélèvements positifs dans la seconde série de 100 cas, 10 sont devenus négatifs au quatrième jour. Cependant, le *Candida albicans* était présent dans les urines 5 fois et dans les selles 9 fois à la 24ème heure, et 6 fois dans les urines et 10 fois dans les selles au quatrième jour. A noter que la présence de ces levures urinaires et fécales n'avait donné lieu à aucune manifestation pathologique lorsque l'enfant est sorti du service. Il paraît donc possible de trouver le champignon dans les urines sans que le porteur présente une infection à levures, comme si celles-ci s'é-

liminaient normalement par le tractus urinaire, sans traduction clinique générale (DEBRE)

Cent nourrissons enfin ont été examinés au point de vue *Candida albicans*, lors de leur sortie de la Maternité, 9 à 15 jours après la naissance. Les 17 enfants porteurs de levures à la naissance n'étaient plus, à la sortie, que 7 (40 %) et 10 étaient débarrassés de leurs champignons. Quatre des porteurs prolongés suivis un peu plus longtemps présentèrent, après le dixième jour de la vie, une stomatite mycosique, avec érythème fessier et présence des levures dans les selles. La stomatite s'est aggravée dans deux cas à la suite du traitement antibiotique, puis a bien répondu aux antifongiques. Un enfant porteur de levures a été revu à l'âge d'un mois pour anorexie rebelle, la mycose fut alors retrouvée dans la cavité buccale et dans les fèces; ici encore, le traitement antifongique fut efficace sur les troubles digestifs.

Cependant dans deux cas concernant des enfants nés de mères indemnes de mycoses, une stomatite à levures fut observée à la sortie de la Maternité : la notion de contagion hospitalière peut ici être invoquée.

o

2 - La prématurité

La recherche systématique, au niveau des poumons des prématurés, montre qu'une infection massive par *Candida albicans* est possible; si l'origine maternelle est en cause avec aspiration et déglutition lors du passage du fœtus dans la filière génitale, elle peut se trouver encore favorisée par les anomalies d'expulsion, la prolongation du travail

l'anarchie des mouvements respiratoires fœtaux, enfin et sans doute surtout par l'état de moindre défense anti-infectieuse du prématuré. Pour MINKOWSKI, l'infection pulmonaire à muguet doit être retenue, pour sa gravité et sa relative fréquence, comme cause de décès chez les grands prématurés. Les trois observations de LARROCHE, que nous avons résumées plus haut, montrent la réalité de cette hypothèse.

3 - Le traitement antibiotique

Chez l'adulte, mais maintenant aussi chez le nouveau-né, diverses observations semblent en faveur du rôle joué par le traitement antibiotique dans le développement des mycoses. Ici encore, sans doute faut-il que divers facteurs déclenchants et favorisants jouent conjointement. A propos du muguet du nourrisson, MOZZICONACCI écrivait récemment que le rôle favorisant des antibiotiques est réel en ce qui concerne la pullulation des levures sur les muqueuses, mais le développement de la maladie mycosique nécessite d'autres facteurs de résistance individuelle et d'épidémicité. L'étude critique des différentes manifestations muco-cutanées par *Candida* a permis à P. de GRACIANSKY d'incriminer les antibiotiques dans la prolifération des champignons levuriformes au cours des lésions de muguet, des intertrigo, périonyxis, éruptions généralisées et abcès à levures. BROWN, SELIGMAN, ZIMMERMAN ont insisté sur le fait que l'antibiothérapie à large spectre, alors même que le traitement est très bref, crée l'une des conditions favorables à la multiplication des levures.

Mais si nous admettons et la relative fréquence des levures, et les facteurs qui en

permettent ou en favorisent l'apparition et la multiplication, il reste encore à dire pourquoi et comment ces champignons quittent leur caractère saprophyte pour devenir pathogène dans quelques cas particuliers, mais, loin de là, non dans tous les cas où ces germes sont constatés. Il est évident que la débilité du nouveau-né prématuré offre un terrain très favorable à l'extension de toute infection, mycosique en particulier. Chez le prématuré, dans les premiers jours de la vie l'acidose est de règle, cela d'autant plus si l'alimentation se fait au lait de vache, mais l'acidose est encore présente même si l'alimentation est faite au lait de femme. Et l'acidose crée des conditions favorables à l'orientation vers un sens pathogène du *Candida albicans*, et aussi sans doute à sa prolifération.

Chez le prématuré, en outre, il est habituel d'instituer un traitement antibiotique préventif; ainsi ajoute-t-on encore, à un terrain débile sans défense naturelle contre les infections; la destruction des germes sensibles aux antibiotiques, la création d'un champ libre à la pullulation des champignons.

Ainsi, le prématuré est une proie toute désignée à ce type d'infestation par levures, pour peu qu'il soit amené à traverser longuement une filière maternelle infectée. Ces faits, récemment observés, vont donner aux mesures à appliquer systématiquement au prématuré une orientation nouvelle, bien simple d'ailleurs : au traitement antibiotique on saura ajouter un antifongique. Par ailleurs, l'emploi de celui-ci sera d'autant plus indiqué que la notion de mycose maternelle, de contamination néonatale, a pu être établie. Sur cette notion pratique, thérapeutique et prophylactique, nous allons insister dans les lignes qui termineront notre étude.

ETUDE THERAPEUTIQUE

-:-

Nous disposons actuellement de substances de grande efficacité antifongique, qui peuvent agir avec succès sur les mycoses déclarées. Mais dans le cas du nouveau-né, et a fortiori du prématuré, mieux vaut agir préventivement que d'attendre la réalisation d'une infestation qui, très souvent, se généralise, atteint les viscères essentiels, et ne peut plus être combattue.

En 1953, LECHEVALIER évaluait à 24 le nombre des antibiotiques antifongiques produits par les actinomycètes et déjà décrits et connus. Ces substances peuvent être groupées en deux catégories selon leurs propriétés :

- celles qui possèdent à la fois une activité antimicrobienne et une activité anti-fongique thiolutine, mirocine, mycomycine, streptothricine, musarine, helixine, endomycine, actiomycine ;
- celles qui n'ont qu'une activité strictement fungicide; nystatine, antimycoïne, chromine, rimocidine, ascosine, candicine, fradicine, antimycine A, actinone, phaefacine, moldine, trichomycine, etc....

La candicidine a paru l'un des plus actifs fungicides puisqu'une dose de 0,12 microgramme par millilitre de milieu de culture suffit pour arrêter la croissance de *C. Albicans*. Expérimentalement, le produit s'est montré également efficace, mais une étude de

LECHEVALIER se terminait par un point d'interrogation en ce qui concerne l'application de la candicidine aux mycoses humaines.

La nystatine, par contre, a fait les preuves de son activité et de son innocuité ; ce terme s'applique à la substance découverte en 1950 par HAZEN dans un extrait mycélien de *Streptomyces noursei* et d'abord appelée fungicidine. La nystatine est active in vitro sur différentes espèces de *Candida* et sur d'autres champignons levuriformes ou filamenteux pathogènes ou non, mais elle est dépourvue de toute action sur les bactéries.

Remarquablement efficace sur l'infection expérimentale provoquée par *C. Albicans* chez la souris, la nystatine a vu son action fongicide confirmée chez l'homme atteint d'infection à *Candida albicans*; elle a de plus fait la preuve de son absence totale de toxicité aux doses thérapeutiques. Aussi les pédiatres, DEBRE et ses collaborateurs, LELONG, l'ont-ils utilisée chez les nourrissons atteints de mycose. L'effet in vitro a été confirmé in vivo: la nystatine possède, outre une action fongistatique, une action fongicide sur *C. Albicans*; les levures en contact pendant cinq heures avec 1000 µg de nystatine sont toutes tuées ; après un contact de cinq heures d'une dose de 10 microg seulement, le nombre des cellules vivantes tombe de 3 milliards à 146 millions, en vingt heures de contact, on ne trouve plus une seule levure vivante. Chez le lapin expérimentalement infesté, la nystatine s'est montrée active; par voie buccale il faut des doses très élevées mais par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, par voie digestive lorsque l'infection mycosique a pris elle aussi cette voie d'introduction (ce qui est le cas en pathologie néo-

natale) les résultats thérapeutiques sont très satisfaisants.

La nystatine s'est rapidement montrée efficace dans le traitement des mycoses par *C. albicans*. Un cas de muguet et perlèche associé à un onyxis chez un enfant a été guéri par la dose quotidienne par voie buccale de 250 mg de produit avec traitement local. La vaginite à *Candida* bénéficie d'un traitement local par ovules à 0,100 g de nystatine, cinq ovules par jour pendant trois jours consécutifs. DROUHET a mentionné, parmi ses 35 premiers essais thérapeutiques par nystatine, des cas de muguet chez des prématurés. Les résultats cliniques et bactériologiques ont été chaque fois satisfaisants. Les *Candida* ont diminué ou disparu complètement de la cavité buccale du sang, des urines et des selles en 45 jours de traitement, à des doses quotidiennes variant entre 0,2 - 1 g.

Les infections à *Candida* chez le nourrisson, surtout les formes généralisées, ont posé des problèmes thérapeutiques graves ; DEBRE, LELONG, MOZZICONACCI, ROBINEAU disent avoir obtenu des résultats favorables par la nystatine administrée par voie buccale et locale.

Dans son étude rapprochant les mycoses vaginales maternelles et les infections néonatales, LARROCHE demande non seulement le traitement de l'infection déclarée chez le nouveau-né, mais sa prévention, en particulier chaque fois qu'il s'agit d'un prématuré, de moindre résistance à l'infection, menacé particulièrement si la mère est porteuse de *C. albicans*, et si, comme c'est généralement le cas, un traitement antibiotique systématique est entrepris à la naissance. LARROCHE demande donc qu'en cas de rupture prématurée ou précoce de

la poche des eaux, l'infection étant connue ou non chez la mère, un traitement préventif sera entrepris chez l'enfant : 500.000 unités de nystatine par jour pendant trois ou quatre jours, et par voie buccale, du sérum bicarbonaté. S'il s'agit d'un prématuré traité par les antibiotiques, ici encore l'administration systématique de **nystatine** s'impose, 500.000 Unités par jour en prolongeant ce traitement au-delà de l'administration des antibiotiques.

Chez toute femme enceinte, par ailleurs, la recherche de levures au niveau du tractus génital s'impose, et en cas d'examen positif, le traitement local et général devra **assainir** bien avant l'accouchement la filière que le fœtus aura à traverser, avec les plus grands risques si le *C. albicans* y est présent.

CONCLUSIONS

-:-

I. L'amélioration des méthodes de coloration en bactériologie a permis d'établir qu'une levure, pathogène ou non, *Candida albicans*, existait avec une très grande fréquence au niveau du tractus génital de la femme enceinte. On s'est alors demandé dans quelle mesure l'enfant, lors de l'accouchement, était à son tour infesté.

II. Des recherches systématiques ont montré qu'un enfant né de mère porteuse de *C. albicans* avait toutes les chances d'être lui-même infecté, le champignon étant retrouvé dans la cavité buccale, les fosses nasales, le sang, les fèces, les urines avec une grande fréquence. Chez le prématuré, dépourvu de défenses organiques naturelles, vis à vis de l'infection, ayant souvent subi une expulsion prolongée, et soumis dès la naissance à un traitement antibiotique systématique, toutes les conditions semblent réunies pour favoriser chez lui une mycose à *Candida Albicans*.

III. Chez le nouveau-né, l'infection mycosique peut demeurer superficielle, périphérique, cutanéomuqueuse; mais elle peut être généralisée, septicémique, avec des déterminations viscérales, méningées, rénales, cardiaques et surtout pulmonaires. La recherche systématique de foyers mycosiques au niveau du poumon de prématurés succombant rapidement a permis d'identifier cette localisation qui rend sans doute compte de complications pulmonaires rapidement mortelles.

IV. Chez le prématuré en particulier, se trouvent donc réunis les divers facteurs susceptibles de permettre la survenue d'une infection mycosique :
affaiblissement des défenses organiques contre l'infection ; prolongation fréquente du contact avec la filière génitale maternelle ; traitement antibiotique systématique.
Il y a donc lieu, en dehors du traitement des mycoses néonatales de prévoir la prophylaxie de ces redoutables infections, par la recherche systématique de *C. albicans* chez la femme enceinte, et traitement de celle-ci par les antifongiques (nystatine surtout), par le traitement systématique également du nouveau-né de mère mycosique, ou de tout prématuré soumis à l'antibiothérapie. On peut ainsi espérer voir diminuer la fréquence de ces redoutables infections du premier âge, responsables d'un nombre sans doute élevé de décès néonataux d'origine jusqu'ici mal définie, en particulier chez le prématuré.

-:-

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
Signé : JULIEN MARIE	Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : JEAN SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

--

- P.M. ANDERSON D.N. SAGE E.H. SPAULDING
Oral moniliasis in new born infants
Am.Journ. Dis. Child. LXVII pages 450-
456, 1944.
- J. BRET LEGROS M.DUPERRAT CL. COUPE R.SOLLE
Les staphylococcies vaginales en dehors
de la grossesse et au cours de la gros-
sesse. Pathologie du post-partum et
néonatale.
Gynécol.Obst.LVI p.410-419, 1957.
- J. BRET CL.COUPPE R. SOLLE THIBAÛT
Méningite à *Listeria monocytogenes* du
nouveau-né. Un cas de guérison.
Arch. Ped. XIV pages 298-301 1957.
- J. BRET CL.COUPPE R. SOLLE H. MARCHAND
Vaginites et infection néonatale. E-
tiologie des mycoses du nouveau-né
Presse médicale LXVI pages 937-938
24 mai 1958.
- O. BROZ R. KOPRIVA
Un cas de moniliase du nouveau-né ac-
compagné d'une atteinte exceptionnelle
du coeur et des poumons.
Pediat. Listy LV pages 211-215, 1953.
- I. CHMIELEWSKA K. GAJL-PECZALASKA
Un cas de moniliase pulmonaire chez un
nouveau-né de deux semaines.
Pediat.Polska XII p.1217-1220 1953.

R. DEBRE P.MOZZICONACCI E. DROUHET

A.HOPPELER

Les infections à Candida chez le nour-
risson.

Soc.Fran. de Pédiatrie 4 juin 1954

Ann. Paed. CLXXXIV p.129-164 mars 1955

R. DEBRE

Sur l'infection nosocomiale dans les
collectivités de petits enfants.

Ann. Péd. IV P. 73 1957.

R. DEBRE M. LELONG P. MOZZICONACCI J.ROBINEAU

Les infections à Candida albicans du
nourrisson et de l'enfant.

Ann.Péd. IV p. 107-126 22 fév. 1957.

E. DROUHET

Traitement des infections mycosiques
à "Candida albicans" par un nouvel an-
tibiotique antifongique : la nystatine.

Presse Med. LXIII p,620-623 27.4.1955

J. GRASSET J. SENEZE R. GAUTHIER

Contribution à l'étude des mycoses va-
ginales.

Journées de Mycologie Médicale Paris
15 décembre 1956.

A.M.KLIGMAN

Are fungus infections increasing as a
result of antibiotic therapy ?

Journ.Am.Med.Assoc.CXLIX p.979-983

12 juillet 1952

M.LAMY M. AUSSANNAIRE M.L.JAMET M.CARAMANIAN

Un cas de mycose sous-cutanée à Candida
albicans

Arch. Franç. Pédiatrie X p.71-73 1953

J.Cl.LARROCHE A.MINKOWSKI

Bronchopneumonies foetales et néonatales

Etudes Néonatales IV p.175-220 1955.

J.CL.LARROCHE

Trois cas de moniliase pulmonaire chez des prématurés.

Etudes Néonatales V p.3-10 Mars 1956

Presse Med.LXIV p.1913-1915 17 Nov.1956

J.CL.LARROCHE A.MINKOWSKI

L'infection pulmonaire foetale et néonatale. Inefficacité prophylactique des antibiotiques.

Ann. de Péd. IV p. 724 1957.

H. LECHEVALIER

Les antibiotiques antifongiques produits par les actinomycètes. La Candididine.

Presse Med.LXI p.1327-1328 17 oct.1953

M. LELONG F. ALISON LE TAN VINH DAO VANTY

G.DESMONTS J. CABANES

Le muguet généralisé (septicémie à Candida albicans)

Annales de Médecine LIV p. 5-21 1953.

A.LUTZ M.A. WITZ

L'action comparée in vitro de la nystatine et de la trichomycine sur des champignons levuriformes du genre candida, provenant de vulvovaginites. Soc. Fr. Microbiol. 6 décembre 1956.

A. MINKOWSKI J. CL. LARROCHE

Candidose pulmonaire chez des prématurés.

Journ.Mycologie Med. 15 déc.1956.

R. MONEGIER DU SORBIER

Contribution à l'étude du muguet du nouveau-né et du nourrisson.

Thèse de Paris 1951.

P. MOZZICONACCI

Le muguet du nourrisson
VIIème Journ. Et. Nouveau-Né Prématuré
Paris 16 octobre 1956.

C. NEZELOF S. SARRUT

Infections nouvelles à Candida chez le
nouveau-né et le nourrisson.
VIIe Journ. Et. Nouveau-Né Prématuré
Paris 16 oct. 1956
Journ. Et. Inform. Prématuré Nouveau-Né
in Ann. Pediat. IV p.531 10 août 1957.

E. SCHNEEGANS A. LUTZ A. ROHMER A. HAARSCHER
A. ESCHENBRENNER

Candidoses et antibiotiques au cours
du traitement des infections des nour-
rissons.
Société Pédiatrique de l'Est et du
Nord, séance du 1er juin 1957.

TABLE DES MATIERES

-:-

I.- Introduction	13
II.- Etude mycologique.....	16
III.- Etude clinique	21
IV.- Etude pathogénique	27
V.- Etude thérapeutique.....	35
VI.- Conclusions	39
VII.- Bibliographie	41

-:-

S E R M E N T

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères, si j'y manque !

--:-

